

Idegsejtmodellek paraméterbecslése valószínűségi keretben

Terbe Dániel

Fizika BSC

Témavezető: Dr. Káli Szabolcs

2016. november 18.



Eötvös Loránd Tudományegyetem TTK Fizika szak

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	6
2. Módszerek és megvalósítás	8
2.1. NEURON idegsejt szimulációs program	8
2.2. Idegsejt modellezése	9
2.2.1. Elektromos tulajdonságok	10
2.2.2. Egykompartmentumos modell	12
2.2.3. Térbelileg kiterjedt modellek	13
2.3. Eloszlásbecslés Bayesiánus formalizmussal	15
2.4. Likelihood függvény	17
2.4.1. Normál eloszlás	18
2.4.2. Likelihood megkonstruálása	18
2.5. Zajmodellek	20
2.5.1. Kovariancia mátrix	21
2.5.2. Fehér független zaj	21
2.5.3. Exponenciálisan korreláló színes zaj	23
3. Eredmények	24
3.1. Fehér zaj	24
3.1.1. Egykompartmentumos modell egy változóval	24
3.1.2. Egykompartmentumos modell két változóval	28
3.1.3. Térbelileg kiterjedt modell két változóval	31
3.2. Színes zaj	34
3.2.1. Egykompartmentumos modell két változóval	34
3.2.2. Térbelileg kiterjedt modell két változóval	37
3.3. Valós kísérleti adatsor	40
4. Következtetések	42
A. Függelék	44
A.1. Kullback-Leiber divergencia	44
A.2. Mintavételezés	45
A.3. Időlépések	48

Ábrák jegyzéke

2.1.1. Idegsejt modell	9
2.2.1. Egykompartmentumos modell	13
2.2.2. Többkompartmentumos modellezés	14
2.2.3. Többkompartmentumos modell	14
2.2.4. Kísérletből származó morfológia	15
2.4.1. Kísérletből és szimulációból származó adatok	17
2.5.1. Fehér zaj	22
2.5.2. Színes zaj	24
3.1.1. Egy kompartmentum, fehér zaj, egy paraméter eredmény	26
3.1.2. Egykompartmentum, fehér zaj, egy paraméter statisztika	27
3.1.3. Egykompartmentumos, fehér zaj, két paraméteres becslés	29
3.1.4. Egykompartmentum, fehér zaj, két paraméter statisztika	30
3.1.5. Kétkompartmentumos, fehér zaj, két paraméteres becslés	32
3.1.6. Kétkompartmentumos, fehér zaj, két paraméter statisztika	33
3.2.1. Egykompartmentum, színes zaj, két paraméter inferencia	35
3.2.2. Egykompartmentumos, színes zaj, két paraméter statisztika	36
3.2.3. Kétkompartmentum, színes zaj, két paraméter inferencia	38
3.2.4. Kétkompartmentumos, színes zaj, két paraméter statisztika	39
3.3.1. Kísérleti adatok fehér zajjal közelítve	41
A.1.1. Kullback-Leiber divergencia	44
A.2.1. Referencia felbontás	46
A.2.2. Prior mintavételezés	47
A.3.1. Időlépések megválasztása	49

Absztrakt

Az idegsejtek viselkedését számos paraméter határozza meg, melyek közül kísérletileg nem mérhető mind közvetlenül. Az ilyen típusú paraméterekre a kísérletben megfigyeltek csupán közvetett módon hatnak és a köztük levő összefüggés általában bonyolult. Ezért modelleket alkalmazunk bizonyos paraméterek kísérleti eredményekből való meghatározására.

A munkánk célja az, hogy valószínűségszámítás módszereivel, illetve a modellek szimulációjával meghatározzuk, hogy adott kísérleti eredmények alapján mennyire vagyunk képesek a paraméterek megbecslésére. A Bayesiánus valószínűségszámítás alapvető módszereit és a modellek szimulációs eredményeit felhasználva kiszámíthatjuk, hogy adott kísérleti eredményeket milyen paraméterek mekkora valószínűséggel adják.

Ezeket a módszereket először egyszerű esetekben teszteltük. Megállapítottuk, hogy egy egykompartementumos passzív idegsejt membránparamétereit fehér zaj jelenlétében becsülni tudjuk az idegsejtmodell áramlépcső bemenetre adott válasza alapján. Kezdetben az egykompartementumos modell membrán kapacitását választottuk valószínűségi változónak. Majd ugyanezt azzal kiegészítve, hogy a passzív konduktanciát is változónak vettük. A következő lépésben térbelileg kiterjedt modellek axiális ellenállását és passzív membrán konduktanciáját választottuk a becsülendő paramétereknek. Végül mindezeket az eseteket általánosítottuk exponenciálisan korreláló színes zajra, mert ez egy jó modellje a kísérleti zajoknak. Ezen kívül vizsgáltuk a zaj és a paraméterek mintavételezési módszerének hatását az inferencia pontosságára.

Végeredményként arra jutottunk, hogy a becslés pontossága függ a becsülni kívánt paraméterek számától és azok összeállításától is. Tehát bizonyos paramétereket együtt mérve az egyes paraméterek értékéről kevesebb információt szerzünk, mint amennyit esetleges más összeállításokból kinyerhetnénk. A gyakorlatban fontos speciális esetként megfigyeltük, hogy a kiterjedt modell dendritre jellemző paraméterei (pl. az axiális ellenállás) kevésbé pontosan mérhetők tisztán a sejttesten végzett mérések alapján.

Összességében megállapíthatjuk, hogy az általunk kidolgozott paraméterbecslési módszerek alkalmasak arra, hogy a kísérleti adatok alapján megbecsüljük ne csak önmagában a legvalószínűbb paraméterértékeket, hanem maga az inferencia várható pontosságát és akár a paraméterek korrelációját is.

A probléma jövőbeli általános kiterjesztése, hogy sok különböző paramé-

terösszeállítást használva szintetikus adatokat állítunk elő, melyekre aztán alkalmazzuk a paraméterbecslést. Ennek segítségével képesek leszünk előre megmondani, hogy az adott kísérletet elvégezve mennyire pontos eredményt kapnánk, mekkora lenne a mérés információtartalma.

1. Bevezetés

Elektrofiziológiai kísérletek során, az idegsejtet jellemző bizonyos paramétereket nehézkesen, csak közvetett módon lehet mérni. Ezért az a bevett módszer, hogy egy idegsejt bizonyos áramstimulusra adott válaszát kísérleti úton rögzítjük és azt replikálni próbáljuk a sejtről készített kompartmentumos modell ugyanazon (programozott) áramimpulzusra adott szimulációs válaszával. Kezdetben az intuíció erejével kézzel állították a paramétereket. Ma is vannak erre kifejlesztett kreatív technikák [6]. A módszer azon alapszik, hogy adott paraméterbeállítással kiértékeljük a modell eredményét és összehasonlítjuk annak kísérleti adatokkal vett hasonlóságát. Ezt addig ismételgetjük, míg elfogadható hasonlóságot nem mutat a kettő. Viszont ahogy a számítógépek egyre hatékonyabbá és gyorsabbá váltak, lehetőség nyílt a fentebbi folyamat automatizálására, ahol már a modellünk adott paraméterek melletti teljesítményét, "*jóságát*" egy algoritmus értékeli ki. Minden összehasonlítási módszer a modell és kísérleti eredmény között három alapvető elemből áll: A cél adatsor (és a stimulus ami generálta), az idegsejtmodell a szabad paraméterekkel (és azok tartományával) és a paraméterteret bejáró kereső algoritmus. Az illesztési procedúra eredménye egy megoldás a keresett paraméterekre, kiegészítve az így kapott modell hibájával. Ezeknek a megvalósítására rengeteg módszer van és széles körben elterjedtek, sok cikk foglalkozik velük [5][9][10].

Ennek a megközelítésnek viszont sok hátulütője lehet, ugyanis a zaj miatt a sejtválasz ugyanarra az áramstimulusra kísérletről-kísérletre változhat. Valamint bizonyos neurális hálózatok modelljeinek a kísérleti adatokhoz legjobban illeszkedő paraméterei nem mindig tükrözik a valóságot. Ilyenek például az elektromosan csatolt neurális hálózatok [1][8], mert ez a csatoltság kihatással van a sejtet leíró passzív paraméterekre és megváltoztatja azok tényleges értékét. Ennek következtében az a megoldás, miszerint megkeressük a paramétereket melyekkel a sejtmodellünk tökéletesen visszaadja a kísérleti eredményeket, félrevezető lehet.

A fentebbi probléma orvoslására egy valószínűségi modellt hoztunk létre a Bayesiánus formalizmust használva, ami eredményül egy poszterior eloszlást társít a keresett paraméterekhez (valószínűségi változókhoz), az adott kísérleti adatok függvényében. Ezzel ellenben az optimalizációs algoritmusok csupán egyetlen értéket adnak egy hibaértékkel társítva megoldásként. Ez a módszer lehetőséget ad arra, hogy a kísérletből származó bizonytalanságot is figyelembe tudjuk venni, ami egy kiterjedtebb, részletesebb jellemzése az egész problémakörnek. Több különböző területen már sikeresen alkalmazták ezt a megközelítést, például a szinaptikus pa-

paraméterek megbecslésére [3]. Sikeresen alkalmazták a módszert arra, hogy a kísérleti protokollt javítsák a nagyobb információtartalmú paraméterbecslés érdekében. Emellett kiderült, hogy a különböző szélességű eloszlások jellemzik a különböző szinaptikus dinamikákat, így ennek segítségével azok csoportosíthatók.

Tehát elektrofiziológiai mérések idegsejtmodellekkel való kiegészítése nem újkeletű, de statisztikai vizsgálódás a paraméter optimalizációs algoritmusokkal szemben kevésbé elterjedt. Tehát a mi általunk tárgyalt megközelítés célja nem csupán az, hogy találjunk egy olyan paraméterkombinációt a modellhez, ami legjobban illeszkedik a kísérleti adatsorra, hanem valamilyen módon jellemezzük az adott kísérleti összeállítás információtartalmát. Ez azért fontos mivel a paraméterek különböző megválasztásával azok becslése is különböző hatékonysággal történik, mert köztük bonyolult összefüggések, korrelációk lehetnek, így az eredmény pontosságának szempontjából nem mindegy milyen beállításokkal végezzük a kísérletet. Mi szeretnénk megmondani (szintetikus adatok előállításával) mielőtt az adott kísérleti protokollal elvégeznénk a mérést, hogy az mennyi információt képes szolgáltatni a keresett biofizikai paraméterekről. Ez egy nagyon hasznos, sok helyen felhasználható, általános eredmény lenne a kísérletek megtervezése szempontjából.

A munkánk során egyszerű statisztikai modellt állítunk fel, amit különböző komplexitású modellek passzív paramétereinek eloszlásának becslésére alkalmazunk. Végeredményként a paraméterekre mint valószínűségi változókra egy eloszlást fogunk kapni, ami képes jellemezni a mérés bizonytalanságát. Végül arra jutunk, hogy a módszer jól működik és kiterjeszthető a fő problémára: adott kísérleti protokoll információtartalmának előrejelzésére.

A következőkben röviden áttekintjük a NEURON idegsejt modellező programot, amit a munkánk során alkalmaztunk. Majd arról lesz szó hogyan is modellezzük az idegsejtek működését. Ezután rátérünk a konkrétumokra: fentebb leírt feladat megvalósítása, eredmények.

2. Módszerek és megvalósítás

2.1. NEURON idegsejt szimulációs program

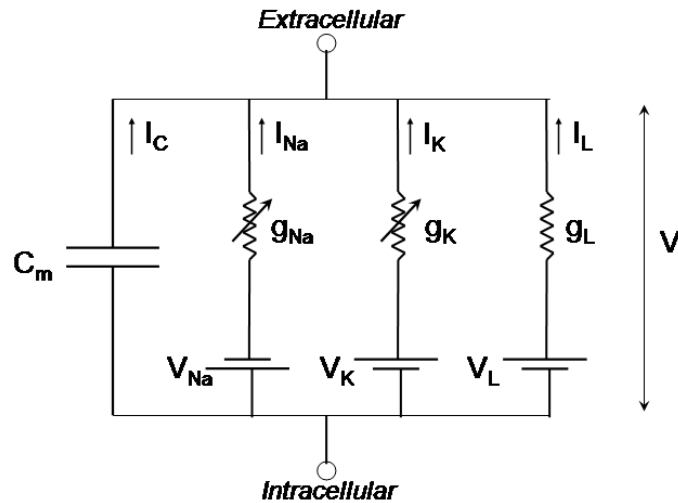
A munkánk során a Python programozási nyelvet használtuk. Az idegsejtek modellezésére pedig a NEURON programot. Szerencsére ez betölthető a Python környezetébe és így kommunikálni képes vele. Sok különböző paraméterkombinációval végzett szimuláció elvégzésénél ez nagy hasznunkra vált.

A NEURON egy szimulációs környezet idegsejtek és komplex hálózatok modellezésére. Kényelmes eszközt szolgáltat modellek építéséhez, kezeléséhez és használatához. Kifejezetten jól alkalmazható esetekhez, melyek szorosan kapcsolódnak kísérleti adatokhoz. A NEURON "motorja" különleges algoritmusokat használ annak érdekében, hogy a neurális tulajdonságokat leíró egyenleteket (melyekről később szó lesz) minél hatékonyabban oldja meg.

Munkánk során mi két modellt építettünk, egy egykompartmentumos (ami egy neuronból áll) és egy térbelileg kiterjedt kétkompartmentumos (ami egy neuronból és egy hozzá csatlakozó dendritből áll) modellt. Valamint egy valós kísérletből származó anatómiailag részletes modellt is használtunk.

Az összes általunk használt modellt passzív idegsejti mechanizmus esetére vizsgáltuk. Ez azt jelenti, hogy az áramimpulzus hatására nem "tüzel" az idegsejt, csak passzívan folyik belsejében az áram. Kísérletileg ezt bonyolult módon csatorna blokkolókkal lehet elérni, NEURON-ban csupán beállítás kérdése.

De hogyan is modellezünk egy biológiailag nagyon komplex idegsejtet? Meglepő módon egyszerű elektronikából ismert hálózati elemekből összerakott modell nagyon jól visszaadja az empirikus megfigyeléseket. Ezek a vezetőképességen alapuló modellek az idegsejteknek a lehetséges legegyszerűbb biofizikai reprezentációi, melyekben ion csatornákat ellenállások, illetve a kettős lipid membránt egy kapacitás helyettesíti (egy ilyen látható a 2.1.1 ábrán). A következő szekciókban erről lesz szó, vagyis a neuronok alapvető elektromos tulajdonságairól és azok matematikai leírásáról.



2.1.1. ábra. Példa az idegsejt konduktancián alapuló kapcsolási modelljéről.
github

2.2. Idegsejt modellezése

Az idegsejtek magas ion és molekulatartalmú közegben működnek. Legtöbbször a neuron belsejében többlet negatív töltés van, ez felhalmozódik a sejtmembrán belső felületén. A külső felületére pedig az elektromos erők hatására ugyanakkora sűrűségű csak ellenkező előjelű töltés épül fel. A következőkben az idegsejtek alapvető biológiai fogalmait tárgyaljuk:

sejtmembrán A sejtmembrán egy 3-4 *nm* vastag kettős lipid réteg, ami lényegében átjárhatatlan a legtöbb töltött molekulára nézve. A sejtmembrán ezen tulajdonsága okozza, hogy tulajdonképpen egy kondenzátorként viselkedik, mivel elkülöníti a belsejében levő és a külső töltéseket.

ion csatornák Számos típusú ion-áteresztő csatorna van beleágyazva a sejtmembránba változó sűrűséggel. Ezek bizonyos ionokat átengednek, másokat pedig nem. Részletesebben ezekre nem térünk ki, mert mi csak passzív modellekkel foglalkoztunk vizsgálataink során, aminek az a lényege, hogy ezeket a csatornákat blokkoljuk és az idegsejt (passzív) viselkedését így vizsgáljuk.

ion pumpák Az ion-pumpák tartják fenn hosszútávon a koncentrációgradienst a membrán két oldala között, energiát használva fel. Munkánkhoz ez sem kapcsolódik közvetlen.

membrán potenciál Konvenció szerint az extracelluláris potenciált rögzítjük nullára. Ennek következtében nyugalomban az idegsejt belseje negatív potenciálú. Az idegsejt akkor van nyugalomban ha a kiáramló és beáramló töltések "kioltják" egymást. A potenciál úgy változtatható meg, ha kinyitunk vagy bezárunk egy ion-csatornát, illetve ha kísérletileg áramot injektálunk a sejtbe. Mi esetünkben az utóbbit használtuk ki. A neuron feszültsége átlagos körülmények között -90 és $+50$ mV nagyságrendben mozog, ez teszi lehetővé, hogy az ionok a termális energiát kihasználva átlépjék a membránt. Más nagyságrendet választva nem funkcionálnának az idegsejtek. Tehát nem véletlen esett a természet választása pont erre az értékre.

Ez fontos fogalom az idegsejt leírására, mert annak épp az áramimpulzusra adott feszültségválaszát vizsgáljuk, amiből később következtetéseket vonhatunk le a modell paramétereire.

2.2.1. Elektromos tulajdonságok

Ebben az alfejezetben összefoglaljuk az idegsejtek alapvető elektromos tulajdonságainak a matematikai leírását.

membrán kapacitás Fentebb szó volt arról, hogy a membrán úgy viselkedik mint egy kondenzátor. Ebben az esetben az azon felhalmozódó töltést (Q) a következőképp számolhatjuk ki:

$$Q = C_m V \quad (2.2.1)$$

A kapacitás (C_m) azt mondja meg, hogy adott feszültség mellett mennyi töltés halmozódik fel a kondenzátor fegyverzetein, azaz jelen esetben a sejtmembránon. A kapacitás arányos a felülettel, ezért érdemes a membrán tulajdonságait jobban jellemző, felületfüggetlen mennyiség bevezetése, a specifikus membrán kapacitás:

$$c_m = \frac{C_m}{A_m} \quad (2.2.2)$$

ahol A_m a membrán felülete. Ez az érték tipikusan $10 \left[\frac{\mu F}{cm^2} \right]$ nagyságrendbe esik. Ha idő szerint lederiváljuk a 2.2.1 egyenlet mindkét oldalát, akkor megkapjuk a membránpotenciál megváltozását adott árambemenetre:

$$C_m \frac{dV}{dt} = \frac{dQ}{dt} = I \quad (2.2.3)$$

membrán ellenállás Ahhoz is áram szükséges, hogy a membránpotenciált egy nem egyensúlyi szinten tartsuk. De ezt az áramot már a membrán ellenállás (R_m) határozza meg a kapacitás helyett. Ugyanis Ohm-törvénye értelmében az I_e befecskendezett áram eltolja a membrán potenciált egy ΔV értékkel:

$$\Delta V = R_m I_e \quad (2.2.4)$$

Ez a képlet csak kis I_e áramok és ΔV feszültséges esetén érvényes, mivel a membrán ellenállás a feszültség függvénye egyébként. Ennek az értéknek a variabilitása sokkal nagyobb a membránkapacitásénál. A membrán ellenállás az a membrán konduktancia (áteresztőképesség) ellentéte, ez pedig hasonlóan a membrán kapacitáshoz arányos a membrán felületével. A passzív membrán konduktancia tehát így írható fel:

$$g_{pas} = \frac{1}{R_m A} = \frac{1}{r_m} \quad (2.2.5)$$

membrán idő állandó Ha a membránkapacitást és membránellenállást összeszorozzuk akkor egy idő dimenziójú értéket kapunk. Ezt nevezzük a membrán idő állandónak, ami megadja a neurális folyamatok tipikus időskáláját:

$$\tau_m = C_m R_m \approx 10 - 100 [ms] \quad (2.2.6)$$

megfordítási potenciál Az ionokra ható erő két fő komponensből tevődik össze, az elektromos és a kémiai potenciálból. Míg az elektromos potenciál a molekulák töltéséből fakad, addig a kémiai potenciál a koncentrációjukból. Ez a két erő tart ellen egymásnak. Egy ion-csatornát jellemző potenciál az a feszültségérték, mely meghaladása esetén az ionok ellenkező irányba kezdenek folyni rajta. Ezt nevezzük az adott csatorna megfordítási potenciáljának. Ezt úgy lehet elképzelni, hogy az adott csatorna mindig a saját megfordítási potenciálja felé próbálja terelni a feszültséget. Annak ellenére, hogy mi a csatornákkal nem foglalkozunk ez mégis

elengedhetetlen, mert a passzív konduktanciát is így modellezzük. Ennek a megfordítási potenciálja értelemszerűen a neuron nyugalmi potenciálja.

membrán áram A membrán összes csatornáján (és passzívan) átáramló áramot leosztjuk a membrán felületével, akkor megkapjuk az egységnyi felületre eső membrán áramot (i_m). Mi esetünkben ez nem ion-csatornákból származik hanem csak a membránon "átszökő" töltésekből. Ezt a jelenséget a membrán passzív konduktanciájával jellemezzük és az ebből fakadó egységnyi felületre eső membránáramot a következőképpen írhatjuk le:

$$i_m = g_{pas} (V - E_{pas}) \quad (2.2.7)$$

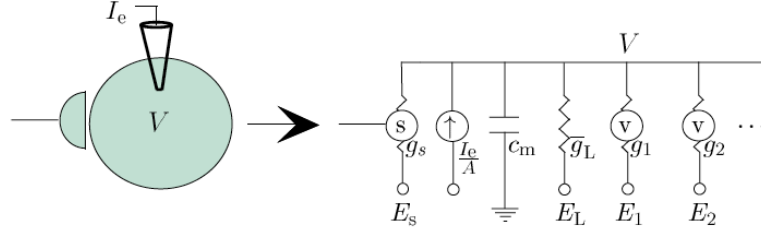
ahol g_{pas} a membrán passzív áteresztőképessége (konduktanciája) és E_{pas} ennek a megfordítási potenciálja, ami ebben az esetben tulajdonképpen az idegsejt nyugalmi potenciálja ($E_{pas} = V_m$)

2.2.2. Egykompartmentumos modell

Egyetlen paraméterrel írjuk le a membránpotenciált, azaz azt tételezzük fel hogy a membrán mentén állandó a potenciálkülönbség. Ez a közelítés egy szómára (egykompartmentumos modell) teljesen helytálló, mert könnyen szétterjed benne az áramimpulzus. A vékony dendritek modellezésénél (térbelileg kiterjedt modellek) viszont már térbeli függést kell feltételeznünk a membrán menti feszültségkülönbségnek (erre is van egy külön modell, a *kábel egyenlet*). A passzív egykompartmentumos modell leírásához a 2.2.3 és a 2.2.7 egyenleteket kell felhasználni:

$$c_m \frac{dV}{dt} = -g_{pas} (V - E_{pas}) + \frac{I_e}{A} \quad (2.2.8)$$

ahol I_e a kísérleti úton sejtbe juttatott áram. A 2.2.1 ábrán egy általános kapcsolási rajza látható az egykompartmentumos modelleknek. Vizsgálataink során ennek a modellnek mind a c_m és a g_{pas} paramétereinek az inferenciájával foglalkoztunk.



2.2.1. ábra. [4] Egy általános egykompartmentumos modell, melyen a ion-csatornák mellett még egy szinaptikus kapcsolat is van.

2.2.3. Térbelileg kiterjedt modellek

A térbelileg kiterjedt modelleknél már nem tehetjük fel, hogy a membrán mentén a potenciál konstans. Ez úgy orvosolhatjuk, hogy több elemből építjük fel az idegsejtet, melynek az egyes kompartmentumaiban rögzítjük a potenciált. Minél több részre osztjuk a sejtet, annál részletesebben tudjuk leírni a viselkedését. Ezt a folyamatot, vagyis a modellezés különböző szintjeit mutatja be szemléletesen a 2.2.2 ábra. Ez matematikailag összekapcsolt egykompartmentumos modellekkel írható le a következő módon (passzív idegsejt esetén):

$$C_m \frac{dV_\mu}{dt} = -g_{pas} (V - E_{pas}) + \frac{I_e^\mu}{A_\mu} + g_{\mu,\mu+1} (V_{\mu+1} - V_\mu) + g_{\mu,\mu-1} (V_{\mu-1} - V_\mu) \quad (2.2.9)$$

ahol I_e^μ az adott μ -edik kompartmentumba befecskendezett áram, V_μ a μ -edik kompartmentum membrán potenciálja, A_μ a μ -edik kompartmentum felülete. Ennek megfelelően $V_{\mu+1}$ és $V_{\mu-1}$ a jelenlegi kompartmentumhoz csatlakozó másik kompartmentumok feszültségei. $g_{\mu,\mu+1}$ és $g_{\mu,\mu-1}$ a csatlakozási tényező, áteresztőképesség a kompartmentumok között. Ez felírható a következőképp is:

$$g_{\mu,\mu+1} = \frac{1}{R_a^{\mu,\mu+1} A_\mu} \quad (2.2.10)$$

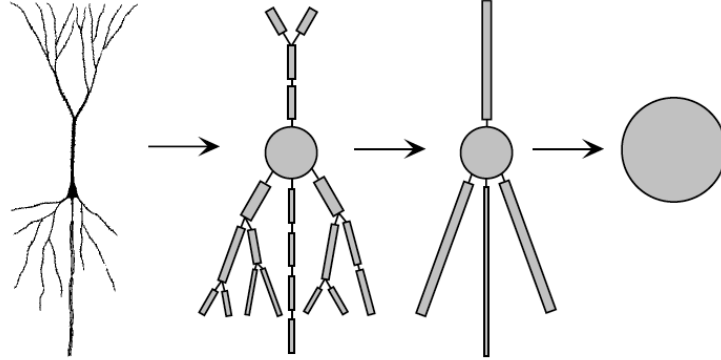
ahol R_a az axiális ellenállás. Inferencia során ezt a paramétert is becsültük, a kompartmentumok között állandónak tekintve ezt az értéket:

$$R_a^{\mu,\mu-1} = R_a^{\mu,\mu+1} = \dots = R_a$$

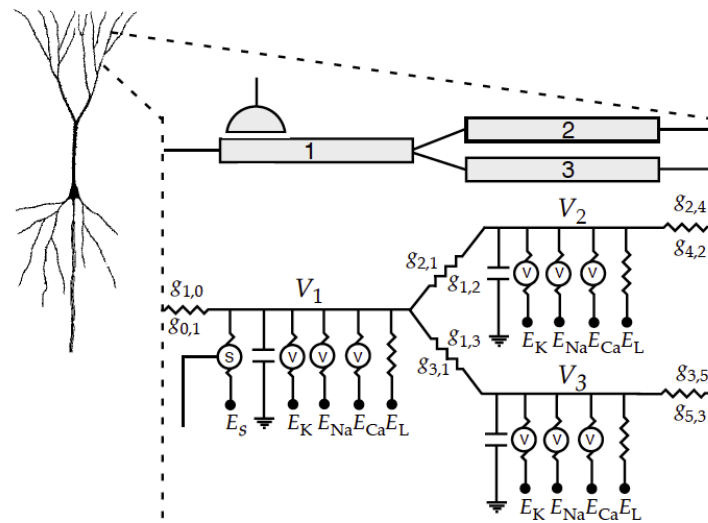
Egy ilyen modellnek az általános kapcsolási rajza a 2.2.3 ábrán látható.

Mi egy úgynevezett *Ball and Stick* modellt építettünk vizsgálataink során, ami egy szómához kapcsolódó dentrit esetét reprezentálja. Ezen kívül vizsgáltunk egy

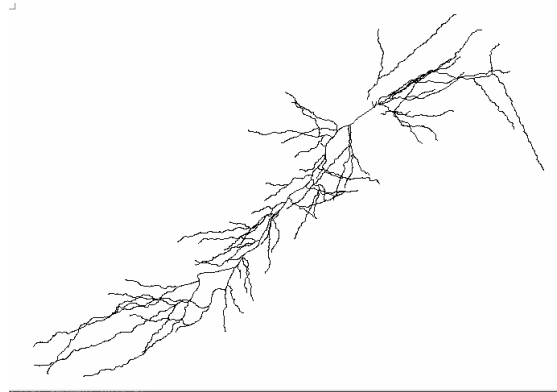
kísérletből származó bonyolult három dimenziós morfológiát is. Erről a NEURON program segítségével előállított rajz a 2.2.4 ábrán látható.



2.2.2. ábra. [4] Egy idegsejt különböző szintű kompartmentális modellezése. Jobbra haladva egyre inkább leegyszerűsítve írjuk le a sejtet.



2.2.3. ábra. [4] Egy kiterjedt idegsejt többkompartmentumos (általános) modelljének kapcsolási rajza.



2.2.4. ábra. Egy valós idegsejt NEURON programba töltött modellje

2.3. Eloszlásbecslés Bayesiánus formalizmussal

Célunk az idegsejt modellezés eszközeivel adott mérési eredmények alapján különböző paraméterek poszterior eloszlását meghatározni a kiválasztott sejt típuson belül, mivel ez sok lényeges információt hordozhat (paraméterek várható értéke, közöttük levő korreláció, becslés információtartalma...). Erre a problémakörre jól alkalmazható a Bayesiánus inferencia módszere, amit a következőkben tárgyalunk.

valószínűségi változók A modell paramétereire úgy tekintünk, mint valószínűségi változókra (ξ), melyekhez eloszlásfüggvényt szeretnénk rendelni.

poszterior eloszlás Paraméterek poszterior eloszlását szeretnénk meghatározni adott kísérleti eredmények mellett. Elsődleges szempont tehát, hogy legyenek kísérleti eredményeink (például a mi esetünkben passzív idegsejtek válasza áramimpulzus hatására). Valamint jellemezni kell valamilyen módon, hogy az adatok mennyire támasztják alá a modellünk adott paraméterek melletti helyességét. Ezen felül hasznos, ha vannak előzetes ismereteink a becslendő paraméterekről. Ezen összetevőkből egy poszterior eloszlás készíthető a következő módon:

$$P_i(\xi|D) = \frac{P_i(D|\xi)P(\xi)}{\int P_i(D|\xi)P(\xi)d\xi} \quad (2.3.1)$$

ahol D a kísérleti adat, i az áramimpulzusra adott választ jelöli és ξ pedig a modellparamétereinket.

- $P_i(\xi|D)$: Ez a poszterior eloszlás, a keresett paraméterek valószínűségi eloszlása a mérési adatok figyelembevétele után.

- $P_i(D|\xi)$: Ez a likelihood eloszlás, azt jellemzi mennyire valószínű ezeknek az adatoknak a mérése, ha az adott paraméterbeállítással vett modellünket vesszük igaznak. A következő pontban ezt részletesen tárgyaljuk.
- $P(\xi)$: Ez a prior eloszlás, előzetes ismereteink a paraméterekről. Úgy is fel-foghatjuk, hogy ezt az eloszlást frissítjük az új adatok függvényében, így keletkezik a poszterior eloszlás. Új méréseket végezve ez a folyamat tovább iterálható.
- $\int P_i(D|\xi)P(\xi)d\xi$: Ez csupán a normálási faktor. Annak a következménye, hogy a valószínűségi eloszlásoknak normálnak kell lenniük, így teljes tartományra vett integráljuknak egy. A normálási faktor ezzel a tulajdonsággal ruházza fel a poszterior értékünket, aminek következtében teljes értékű valószínűségi eloszlás lesz.

marginalizálás Előfordulhat, hogy néhány paraméterre nem vagyunk kíváncsiak (például csak azért vettük be a modellünkbe, hogy lássuk mennyire torzítja el a többi paraméter eloszlását). Tegyük fel, hogy ξ a cél paramétereink, de a modellt kiterjesztettük további θ változóval, aminek viszont az eloszlása nem érdekel. Továbbra is $P_i(\xi|D)$ meghatározása a feladat. A likelihood viszont ekkor ilyen formában írható fel:

$$P_i(D|\xi, \theta)$$

A "felesleges" változókat egyszerűen kiintegrálva (a priorjaival együtt) visszkapjuk a 2.3.1-es egyenletben szereplő likelihood formát:

$$P_i(D|\xi) = \int P_i(\xi, \theta)P(\theta)d\theta \quad (2.3.2)$$

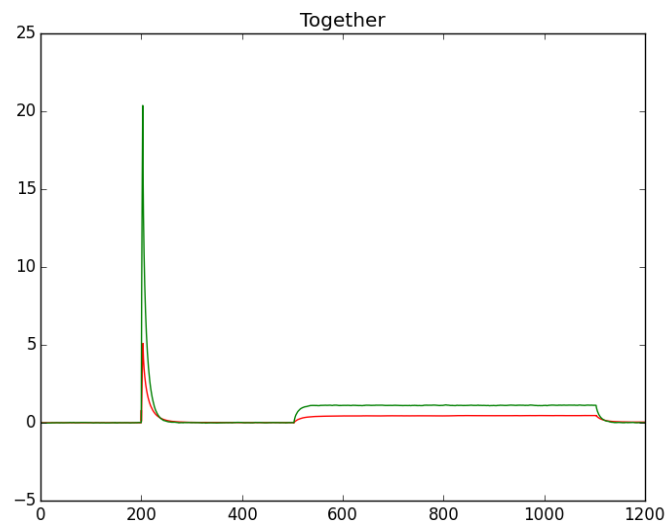
Viszont ez nem feltétlen fogja ugyan azt az eredményt szolgáltatni, ugyanis a paraméterek között komplex összefüggések lehetnek.

numerikus implementálás Numerikusan nem lehetséges egzaktul folytonos függvények kezelése. Mégis diszkrét eloszlások bevezetése helyett, *kvázi-folytonosnak* tekintjük őket és alkalmazzuk rá a numerikus eljárásokat, mintha folytonosak lennének.

2.4. Likelihood függvény

Előző fejezetben már volt szó a likelihood függvény szerepéről. Most arról lesz szó, hogy mi ezt milyen módszerrel konstruáltuk meg.

Azt szeretnénk elérni, hogy a kísérleti adatokat összemérjük a modellünk eredményeivel. Ehhez megvan a modellünk a Neuron programban és tegyük fel, hogy kísérleti adataink is vannak. Össze kell hasonlítani a kísérleti eredményünket a modellünkből kinyert eredménnyel. Az eltérést szemlélteti a 2.4.1 ábra, ahol a zöld függvény az adott paraméterek melletti modellünk eredménye. Ezekhez a



2.4.1. ábra. A kísérleti adatokat jelöljük pirossal, a szimulációból eredőt pedig zölddel. Az idő függvényében (ms) van kirajzolva az idegsejt áramimpulzusokra adott feszültségválasza (mV).

paraméterekhez (amik a 2.4.1 ábrán a zöld függvénymentet eredményezték) szeretnénk egy valószínűségi értéket társítani, ami jellemzi a kísérleti adatokkal való egybevágóságot. Egy jó megközelítés ennek a megvalósítására, hogy a adatpontok eltérésének a nagyságát egy exponenciálisan lecsengő függvénybe rakjuk. Ez ugyanis nagy eltérések mellett kis értékeket fog adni, közel megegyező pontok esetén (ahol nincs eltérés) pedig nagyobb értéket. Következő pontokban ezt öntjük matematikai formába:

2.4.1. Normál eloszlás

A függvény alakjának célszerű a normál (gauss) eloszlást választani, amely egy változó esetén a következő módon néz ki:

$$N(x|\mu=0, \sigma^2) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}} \quad (2.4.1)$$

mivel μ értékétől független a szolgáltatott eredmény, ezért azt tetszőlegesen megválaszthatom, jelen esetben az egyszerűség kedvéért nullának.

általános alak Mivel a függvényalakunk (2.4.1) sok pontból áll, érdemes az általános D dimenziós alakot bevezetni:

$$N(\vec{x}|\vec{\mu}=\vec{0}, \underline{\underline{\Sigma}}) = \frac{1}{(2\pi)^{D/2} \sqrt{\det \underline{\underline{\Sigma}}}} \exp \left[-\frac{1}{2} (\vec{x} - \vec{\mu})^T \underline{\underline{\Sigma}}^{-1} (\vec{x} - \vec{\mu}) \right] \quad (2.4.2)$$

ahol $\underline{\underline{\Sigma}}$ a valószínűségi változók kovariancia mátrixa. Ennek a főátlójában a szórás négyzetek helyezkednek el, a többi helyen pedig a megfelelő kereszt tagok. Ennek következtében ez egy szimmetrikus mátrix.

független eset Speciális eset ha a mátrixnak csak a főátlójában helyezkednek el tagok, ami azt jelenti, hogy a pontok függetlenek, így szétválk a valószínűségi eloszlásfüggvény az egydimenziós esetek (2.4.1) szorzat alakjára (legyen a szórás is ugyan az):

$$N(\vec{x}|\vec{\mu}=\vec{0}, \underline{\underline{\Sigma}}) = N(x_1, x_2, \dots, x_n|\sigma^2) = N(x_1|\sigma^2) \cdot N(x_2|\sigma^2) \cdot \dots \cdot N(x_n|\sigma^2) = \quad (2.4.3)$$

$$= \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp \left[-\frac{x_1^2}{2\sigma^2} \right] \cdot \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp \left[-\frac{x_2^2}{2\sigma^2} \right] \cdot \dots \cdot \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp \left[-\frac{x_n^2}{2\sigma^2} \right] = \quad (2.4.4)$$

$$= \left(\frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \right)^n \exp \left[-\frac{x_1^2 + x_2^2 + \dots + x_n^2}{2\sigma^2} \right] \quad (2.4.5)$$

2.4.2. Likelihood megkonstruálása

Most pedig tekintsük át, hogyan is alkalmazható a gyakorlatban ez az elmélet. A 2.4.2 képletnek kell szolgáltatni egy \vec{x} vektort és egy $\underline{\underline{\Sigma}}$ mátrixot, eredményül pedig

egy skalárt ad, ami az adott paraméterkombináció jóságát jellemzi. Az előbbi a pontbeli eltérésekből (2.4.1) gyártott vektor, az utóbbi pedig a kísérletből fakadó zaj autokorrelációs függvénye által meghatározott kovariancia mátrix, amiről később lesz szó. Ha az adatpontokat függetleneknek, vagy függőknek tekintjük, különböző módon kell eljárunk:

független eset Azt már említettük is fentebb, hogy független pontok esetében szorzat alakra bomlik a megoldás. Ekkor a likelihood értékek konstruálását a következő lépések írják le:

1. Adott paraméterkombinációval lefuttatjuk a szimulációt a NEURON program segítségével.
2. Megnézzük a kísérleti és a szimulációs adatok négyzetes eltérését minden pontban és összegzünk is erre.
3. Az összegzett értéket megszorozzuk $-1/(2\sigma^2)$ -tel, ahol σ a független zaj szórása.
4. Ezt elvégezzük az összes lehetséges paraméterkombinációra és tároljuk az eredményt. Numerikus okokból érdemes a legnagyobb értéket kivonni az összesből.
5. Végül ezt exponencializálva megkapjuk az összes paraméterbeállítás likelihood értéket $\Rightarrow P_i(D|\vec{\xi})$.

Tulajdonképpen nem csinálunk mást, mint a 2.4.3 képlet exponensébe a négyzetes eltéréseket helyettesítjük (a normálási faktorról elegendő csak a legvégén, a poszterior eloszlás megalkotásánál foglalkozni). Ezzel egy gauss jellegű likelihood függvényt kapunk a vizsgált paramétereink tartományai fölött, ami egy kísérletből származó valószínűséget rendel az egyes paraméterértékekhez.

általános eset Általános nem független esetben az előző lépések így módosulnak:

1. Adott paraméterkombinációval lefuttatjuk a szimulációt a NEURON program segítségével.
2. Megnézzük a kísérleti és a szimulációs adatok négyzetes eltérését minden pontban és ezeket egy vektorban tároljuk.

3. A zaj inverz kovariancia mátrixát megszorozzuk balról és jobbról is az előbbi különbségvektorral és ezt egy további $-1/2$ faktorról.
4. Ezt elvégezzük az összes lehetséges paraméterkombinációra és tároljuk az eredményt. Numerikus okokból érdemes a legnagyobb értéket kivonni az összesből.
5. Végül ezt exponencializálva megkapjuk az összes paramétermegválasztás likelihood értékét $\Rightarrow P_i(D|\vec{\xi})$.

Tulajdonképpen nem csinálunk mást, mint a 2.4.2 képlet exponensébe a négyzetes eltérésvektorokat és a zaj inverz kovariancia mátrixát helyettesítjük (numerikusan itt sem kell törődni a normálással). Ezzel egy gauss jellegű likelihood függvényt kapunk a vizsgált paramétereink tartományai fölött, ami egy kísérletből származó valószínűséget rendel a paraméterértékekhez.

Azt hogy az adatpontok milyen módon függnek és ekkor mi lesz a 2.4.2 normál eloszlásban szereplő kovariancia mátrix, a kísérleti zaj határozza meg, ha a kísérletből nem származna zaj és a kinyert adatok determinisztikusak lennének, akkor ezzel nem kellene foglalkoznunk (függetlenek lennének nulla szórással). A problémakörnek ez is egy fontos része, a következőkben erről lesz szó részletesebben.

2.5. Zajmodellek

A 2.3 fejezetben bevezettünk egy valószínűségi leírást, aminek fontos alkotóeleme a kísérleti adatsor D (mi esetünkben ez a passzív idegsejt áramimpulzusra adott feszültségválasza). Minden kísérletnél elkerülhetetlen tényező a zajok megjelenése. Tegyük fel, hogy van egy determinisztikus eredmény (D^*), amire kísérleti zajt rakva (z) kapjuk meg a valódi mért adatokat (D).

$$D = D^* + z$$

Ez azt jelenti, ha jól ismerjük a kísérletből fakadó zajt, akkor egyrészt szintetikus kísérleti adatokat tudunk előállítani, másrészt pontosabban elvégezhető az inferencia, mivel a likelihood függvényben megjelenő kovarianciamátrixot épp a zaj (z) autokorrelációs függvénye határozza meg, így paraméterbecslésnél a zajt is figyelembe vesszük.

Szintetikus adatok előállításával mi is foglalkoztunk, mivel a statisztikus modellünket kezdetben így módon gyártott "kísérleti" adatokra alkalmaztuk.

Kétfajta zajmodellel dolgoztunk: egy igen primitív független zajjal, a fehér zajjal, valamint egy sokkal realisztikusabb és korrelálóval, a színes zajjal. Ezekről lesz szó a következő pontokban, de előbb nézzük meg hogyan is áll elő a kovariancia mátrix.

2.5.1. Kovariancia mátrix

Két valószínűségi változó kovarianciája:

$$\text{cov}(\xi, \chi) = E[(\xi - E[\xi])(\chi - E[\chi])] = E[\xi\chi] - E[\xi]E[\chi] \quad (2.5.1)$$

Ahol E (expected value, szokás jelölés még: $\langle x \rangle$, \bar{x}) a várható értéket jelöli. (Kiszámítani úgy kell, hogy a valószínűségi változót integrálom a sűrűségfüggvényével az egész téren.) Tulajdonképpen azt jellemzi, hogy a két valószínűségi változó mennyire mozog együtt. Érdekes még tovább elemezni a $\chi = \xi$ esetet:

$$\text{cov}(\xi, \xi) = \langle \xi^2 \rangle - \langle \xi \rangle^2 = \sigma_\xi^2 = \text{var}_\xi \quad (2.5.2)$$

ez épp a ξ valószínűségi változó szórás négyzete, azaz varianciája. Legyen n darab valószínűségi változónk: x_1, x_2, \dots, x_n . Ekkor ezeknek a kovariancia mátrixát a következőképp definiáljuk:

$$\Sigma_{ij} = \text{cov}(x_i, x_j) \quad (2.5.3)$$

Ez a mátrix szimmetrikus, mivel a 2.5.1 kifejezés invariáns a változócsereire, valamint a főátlójában a változók szórás négyzetei szerepelnek 2.5.2 kifejezés értelmében. Tehát ez a mátrix tartalmazza a valószínűségi változók szórás négyzeteit és minden egyes tag minden másikkal vett kovarianciáját.

A mi esetünkben a valószínűségi változók az összes időpillanatban vett eltérések a függvényértékeink között. Ezeknek a valószínűségi változóknak (adott időpillanatokban kinyert mérési eredmény) egymással vett korrelációját csak a kísérleti zaj határozza meg. A következő pontokban ezekkel a zajmodellekkel foglalkozunk.

2.5.2. Fehér független zaj

tulajdonságai Tegyük fel hogy a kísérleti zajunk Gauss fehér zaj ($z = g_w$). Ennek a következő tulajdonságai vannak:

$$\langle g_w(t) \rangle = 0 \quad (2.5.4)$$

vagyis várható értéke nulla és

$$\langle g_w(t)g_w(s) \rangle = 2\sigma^2\delta(t-s) \quad (2.5.5)$$

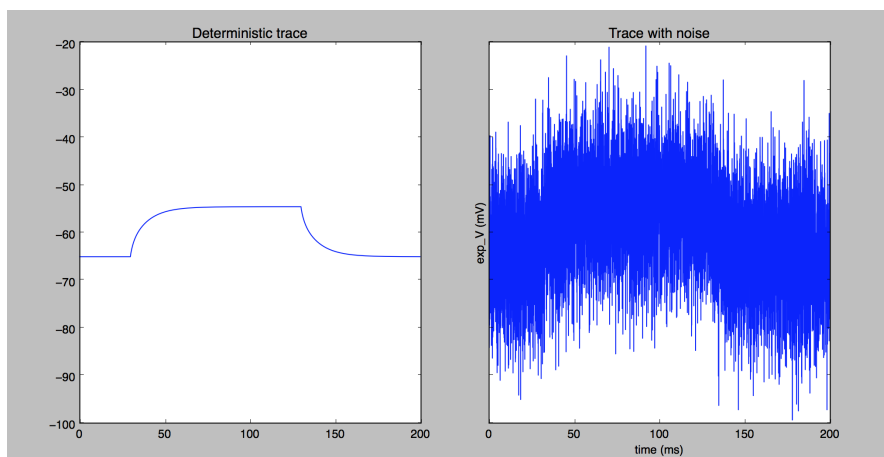
időben független, nem korrelál önmagával a zajfüggvény, mivel az autokorrelációs függvénye egy Dirac-delta függvény (a képletben $\delta(x)$ jelöli a Dirac-delta függvényt, ami mindenhol nulla csak $x=0$ ban végtelen). Ez azt jelenti, hogy ilyen zajmodellek esetén elég a független esetekben érvényes likelihood függvény előállítás módszert bevetni (2.4.2), ami sokkal kevésbé számításigényes (egy teljes kovariancia mátrix helyett elegendő csupán a zaj szórásával számolni).

kovariancia mátrixa A fehér zaj tulajdonságait visszahelyettesítve a 2.5.1 képletbe, a kovarianciamátrix elemei így alakulnak:

$$\Sigma_{ij} = 2\sigma^2\delta_{ij} \quad (2.5.6)$$

ahol δ_{ij} a Kroncker-delta kifejezés, σ pedig a zaj szórása. Ez azt jelenti, hogy a mátrix diagonálisában szerepelnek a szórások és visszakaptuk a független esetet.

előállítás Ilyen zajt egy normál eloszlásból való véletlen mintavételezéssel generálhatunk (az így kapott zaj szórása megegyezik a normál eloszlás σ paraméterével). A Python Numpy csomagjában található egy ilyet megvalósító függvény, amit segítségül hívtunk. Egy ilyen zaj látható a 2.5.1 ábrán.



2.5.1. ábra. Determinisztikus függvény és arra rakott nagy szórású fehér zaj.

2.5.3. Exponenciálisan korreláló színes zaj

A kísérleti zaj egy sokkal realisztikusabb modellje az önmagával időben exponenciálisan korreláló úgynevezett színes zaj. Ez a zajmodell jobban leírja az elektrofiológiai kísérletek során keletkező zajt.

tulajdonságai Tegyük fel hogy a kísérleti zajunk színes zaj ($z = \epsilon$). Ennek a következő tulajdonságai vannak:

$$\langle \epsilon(t) \rangle = 0 \quad (2.5.7)$$

vagyis várható értéke nulla és

$$\langle \epsilon(t)\epsilon(s) \rangle = D\lambda \exp(-\lambda|t - s|) \quad (2.5.8)$$

önmagával exponenciálisan korrelál, mivel az autokorrelációs függvénye exponenciálisan lecsengő. Ebben a képletben D az amplitúdó és λ pedig a karakterisztikus idő, azt mondja meg milyen gyorsan cseng le a korreláció a vizsgált pontok távolodása esetén.

Korreláló adatpontok esetén a 2.4.2 módszert kell követni. Az ehhez szükséges kovarianciamátrixot a zaj autokorrelációs függvénye határozza meg.

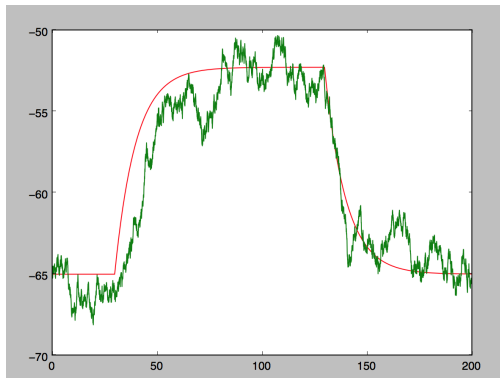
kovariancia mátrixa A színes zaj tulajdonságait visszahelyettesítve a 2.5.1 képletbe, a kovarianciamátrix elemei így alakulnak:

$$\Sigma_{ij} = D\lambda e^{\lambda|t_i - t_j|} \quad (2.5.9)$$

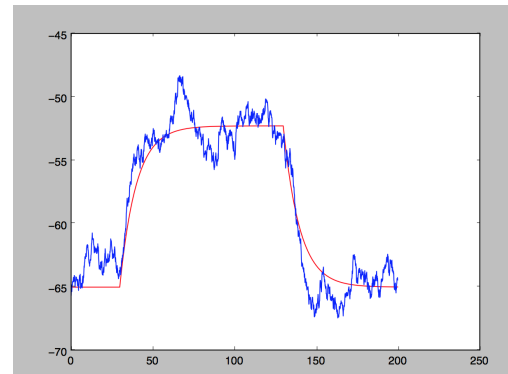
ahol t_i az i -edik időpillanat.

előállítás Egy ilyen tulajdonságú zaj előállítása nem triviális feladat. Ronald F. Fox és Ian R. Gatland által kifejlesztett módszert [7] implementáltuk Pythonban. A 2.5.2 ábrán látható két determinisztikus függvény, amire színes zajt raktunk. Látható módon ez tényleg korrelál önmagával. Ez a zaj a következő paraméterekkel állt elő:

- $D = 30$
- $\lambda = 0.1$



(a) Színe zaj A



(b) Színes zaj B

2.5.2. ábra. 2 ábra a (nagy amplitúdójú) színes zajról, ami ráakódott a determinisztikus (piros) függvényre. Passzív idegsejt áramimpulzusra adott feszültségválasza látható a képen (az idő függvényében a feszültség).

3. Eredmények

A vizsgálatok menetének első része a szintetikus kísérleti adatok előállítása volt: Összeállítottunk egy idegsejtmodellt és ennek az adott modellparaméterek mellett áramlépcső stimulusra adott válaszfüggvényére (ami egy determinisztikus adathalmaz) egy zajmodellt (2.5) raktunk, így szimulálva a kísérleti adatokat. Majd ezekre az adatokra végeztük el a paraméterbecslést. Ezzel a módszerrel meg tudjuk mondani az inferencia pontosságát adott típusú zajt feltételezve (és adott kísérleti protokoll mellett), mert ismerjük a kiinduló paramétereket.

Végül valódi mérési eredményekre is alkalmaztuk a módszereinket. Minden esetben passzív idegsejtmodellekkel dolgoztunk.

3.1. Fehér zaj

A következő pontokban összefoglaljuk a fehér zaj mellett kapott eredményeket.

3.1.1. Egykompartmentumos modell egy változóval

Az a kérdés, hogy passzív egykompartmentumos modell (2.2.2) áramlépcső stimulusra adott feszültségválasza segítségével milyen pontosan tudjuk megbecsülni a kiindulási paramétereket (amikkel a szintetikus adatot előállítottuk) fehér zajt feltételezve, egyetlen változó paraméter mellett (cm). A zaj szórását nagyra

$\sigma_{zaj} = 7$ -re választottuk, ezzel a beállítással az adatok 2.5.1 ábra jobb oldalán látható módon néznek ki. A cm paraméter ?? táblázatban összefoglalt beállításával végzett inferencia eredménye a 3.1.1 ábrán látható.

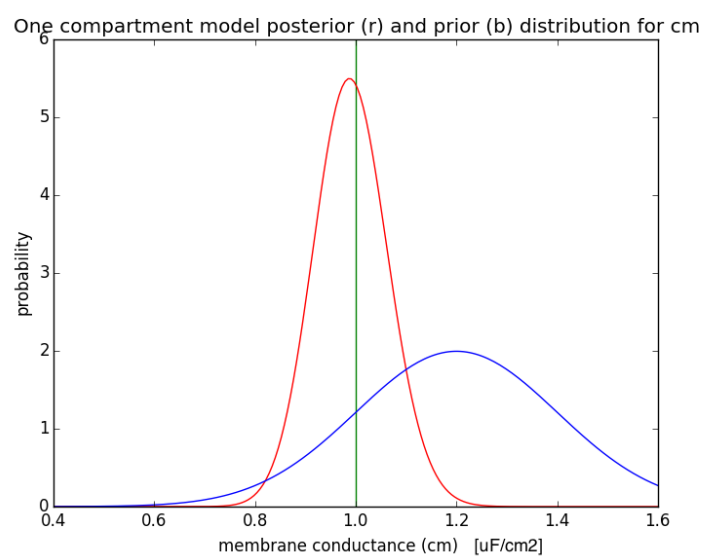
Elvégeztünk 100 darab paraméterbecslést annak érdekében, hogy lássuk a módszer robusztusságát. A következő paraméterbeállításokkal futtattuk a becsléseket:

```
cm = 1.  
gpas = 0.0001  
cm_start = 0.4  
cm_end = 1.6  
cm_num = 100  
cm_mean = 1.  
cm_sig = 0.2  
noise_sigma = 7
```

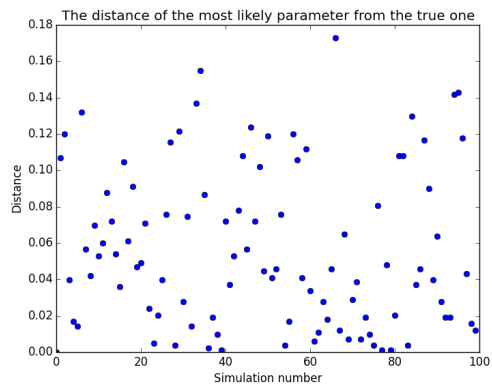
Végeredményként ezek a statisztikák adódtak:

- (A) A becsült paraméter igazítól való távolsága átlagban: 0.0568
- (B) Az előbbi érték szórása: 0.043
- (C) A poszterior eloszlás maximuma (becsült paraméter),
hányszorosa az igazi értékhez tartozó valószínűségnek átlagban: 2
- (D) Az előbbi érték szórása: 1.9
- (E) A poszterior eloszlás hányszor élesebb a prior eloszlásnál átlagban: 2.75
- (F) A felső érték szórása: 0.11

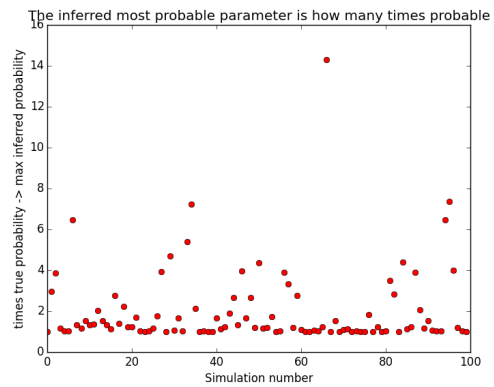
A (C) és (D) pont érdekes, azt mutatja, hogy nagy kiugrások lehetségesek. A statisztikák szemléltetése a 3.1.2 ábrán látható.



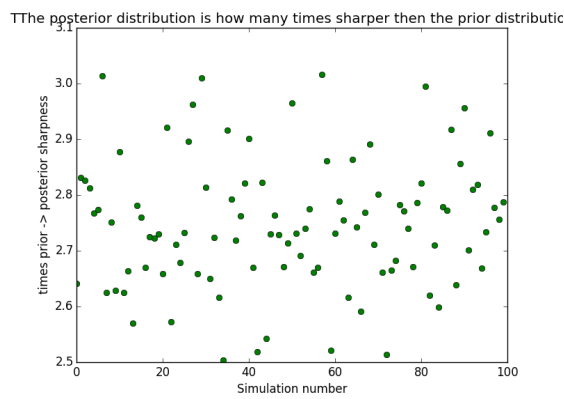
3.1.1. ábra. Az inferencia eredménye $gpas = 0.0001$ és $\sigma_{zaj} = 7$ beállítások mellett a cm változóra. Jól látható, hogy még hatalmas zaj mellett is szép a becslés. (A függőleges zöld vonal a cm valódi értéke.)



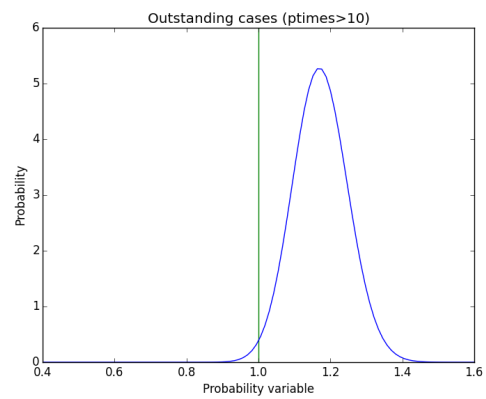
(a) (A) pont



(b) (C) pont



(c) (E) pont



(d) Kiugró eset

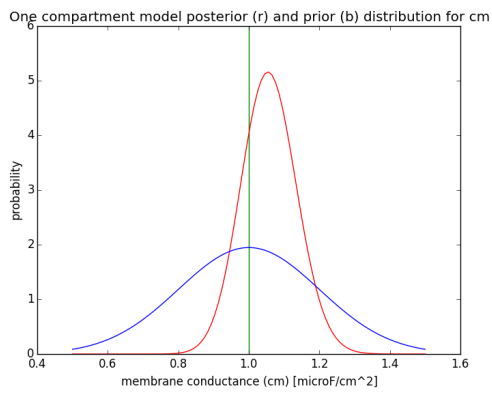
3.1.2. ábra. Az első három képen sorban az (A)(C)(E) statisztikák szemléltetése, az utolsón pedig egy kiugró eset látható.

3.1.2. Egykompartemntumos modell két változóval

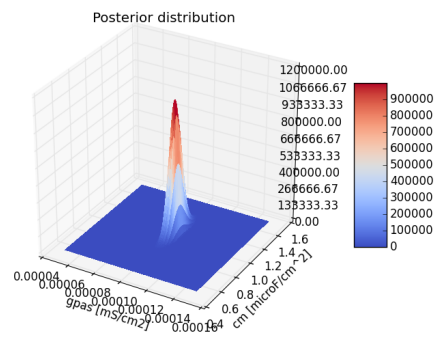
Ebben a részben azt vizsgáljuk, hogy a cm paraméter becslését mennyire befolyásolja egy új változó paraméter jelenléte ($gpas$). A 3.1.3 ábrán látható egy inferencia eredménye. Ebben az esetben is elvégeztük a 100 futtatásból álló elemzést két zaj esetén is. Az előző részben használt zajt alkalmazzuk, hogy aztán összehasonlíthassuk az eredményeket, valamint egy annál kisebb zajt (az elvárásoknak megfelelően azt tapasztaltuk, hogy a kisebb zaj esetén pontosabb eredményeket kapunk). A kapott eredmények:

- (A) A becsült paraméter igazítól való távolsága átlagban: 0.053
- (B) Az előbbi érték szórása: 0.039
- (C) A poszterior eloszlás maximuma (becsült paraméter),
hányszorosa az igazi értékhez tartozó valószínűségnek átlagban: 2.2
- (D) Az előbbi érték szórása: 3.8
- (E) A poszterior eloszlás hányszor élesebb a prior eloszlásnál átlagban: 2.75
- (F) A felső érték szórása: 0.13

A (C) és (D) pontokban látszik az eltérés az előző statisztikához képest. Ezek láthatóak a 3.1.4 ábrán.

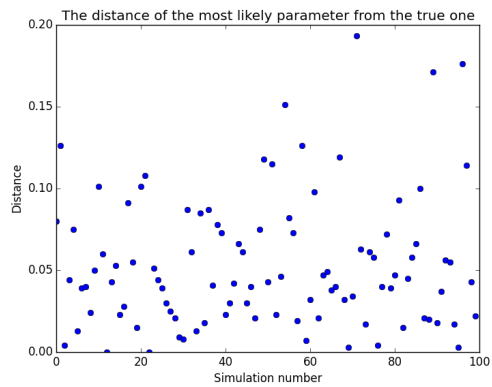


(a) cm poszterior eloszlása

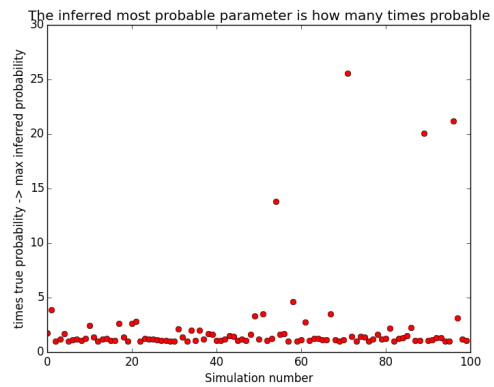


(b) cm g_{pas} együttes eloszlása

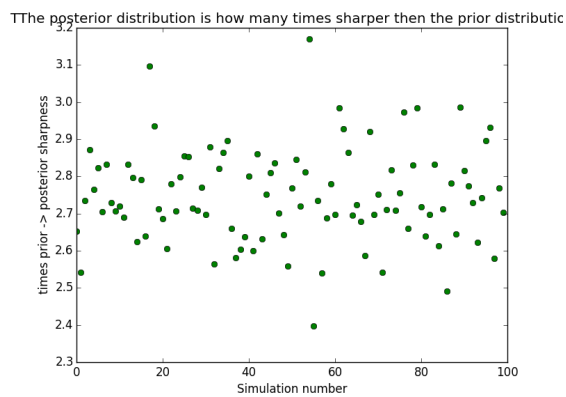
3.1.3. ábra. Az első ábrán a kimarginalizált cm eloszlás látható, a másikon pedig az együttes poszterior eloszlásuk.



(a) (A) pont



(b) (C) pont



(c) (E) pont

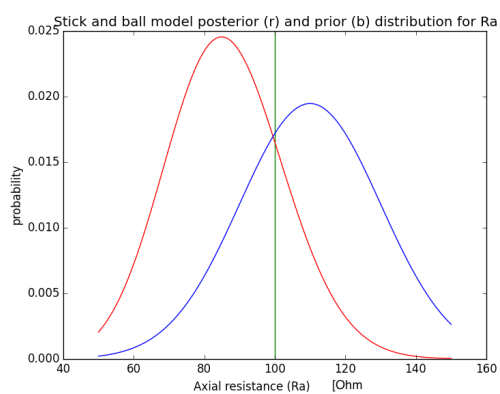
3.1.4. ábra. Az első három képen sorban az (A)(C)(E) statisztikák szemléltetése látható.

3.1.3. Térbelileg kiterjedt modell két változóval

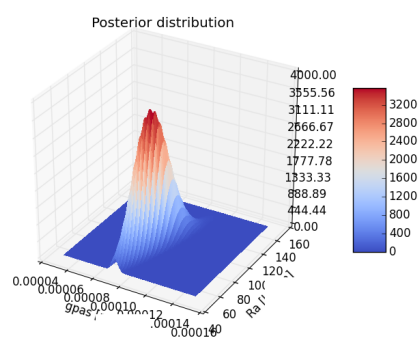
Ball and Stick kétkompartmentumos modell (2.2.3) (szómához csatlakozó dendrit modell) passzív paramétereit becsüljük áramlépcső bemenetre adott válasza alapján. A modell 2.2.9 egyenletének Ra és $gpas$ paramétereit becsüljük együtt, majd kimarginalizáltuk $gpas$ paramétert, hogy megkapjuk Ra eloszlását. Egy eredmény kimenete a 3.1.5 ábrán látható. Valamint a 100 ismétlésből álló statisztikai vizsgálatot ismét elvégeztük:

- (A) A becsült paraméter igazítól való távolsága átlagban: 7 (0.07)
- (B) Az előbbi érték szórása: 5 (0.05)
- (C) A poszterior eloszlás maximuma (becsült paraméter),
hányszorosa az igazi értékhez tartozó valószínűségnek átlagban: 1.2
- (D) Az előbbi érték szórása: 0.37
- (E) A poszterior eloszlás hányszor élesebb a prior eloszlásnál átlagban: 1.24
- (F) A felső érték szórása: 0.01

A zárójelben levő értékek le vannak osztva a paraméter nagyságrendjével, így összehasonlítható a cm paraméterhez kapott eredményekkel. Az eredmények szemléltetése a 3.1.6 ábrán látható. Ezekből az szűrhető le, hogy ezen az összeállításon végzett inferencia információtartalma jóval kevesebb, mint az eddig látottaké.

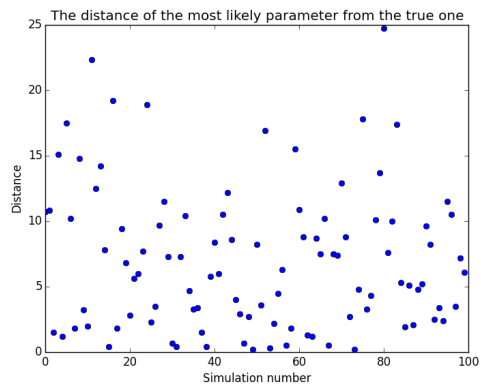


(a) R_a poszterior eloszlása

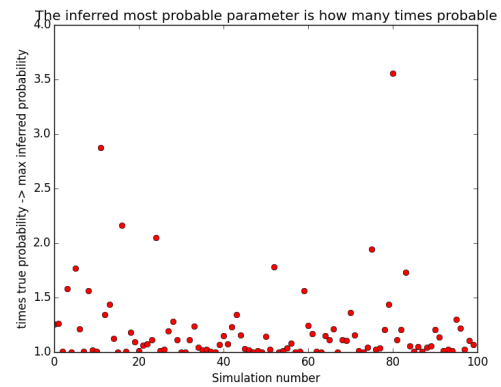


(b) R_a $gpas$ együttes eloszlása

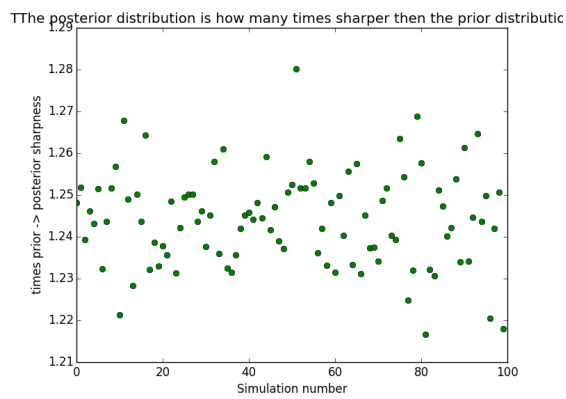
3.1.5. ábra. Az első ábrán a kimarginalizált R_a eloszlás látható, a másikon pedig az együttes poszterior eloszlásuk.



(a) (A) pont



(b) (C) pont



(c) (E) pont

3.1.6. ábra. Az első három képen sorban az (A)(C)(E) statisztikák szemléltetése látható.

3.2. Színes zaj

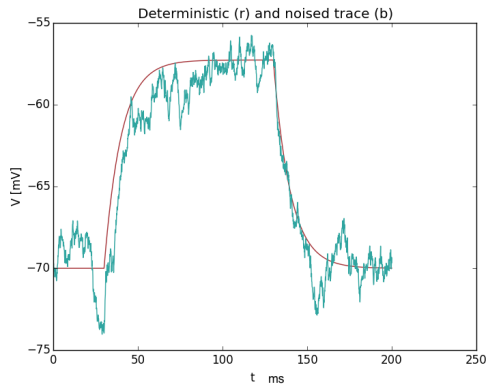
Ebben a részben az előző modelleket vizsgáljuk (egy és két-kompartementumos passzív modell áramlépcső bemenetre adott válasza) csak fehér zaj helyett színessel (2.5).

3.2.1. Egykompartemntumos modell két változóval

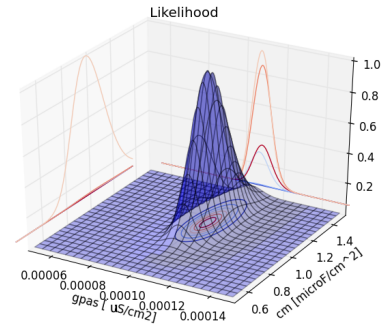
Egykompartementumos passzív modell (2.2.2) *cm* és *gpas* paramétereit becsüljük együtt, majd vizsgáljuk a *cm* paraméter poszterior eloszlását. Egy eredmény látható a 3.2.1 ábrán. A 100 futtatásból álló statisztika eredménye (ami szemléletesen a 3.2.2 ábrán látható) pedig:

- (A) A becsült paraméter igazítól való távolsága átlagban: 0.11
- (B) Az előbbi érték szórása: 0.087
- (C) A poszterior eloszlás maximuma (becsült paraméter),
hányszorosa az igazi értékhez tartozó valószínűségnek átlagban: 9
- (D) Az előbbi érték szórása: 27
- (E) A poszterior eloszlás hányszor élesebb a prior eloszlásnál átlagban: 1.8
- (F) A felső érték szórása: 0.22

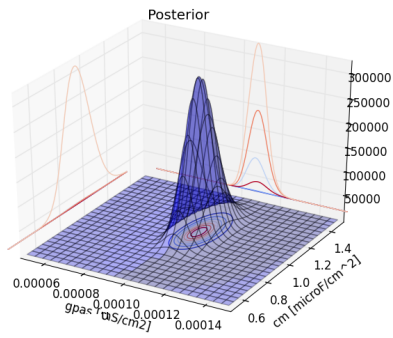
Látható módon a színes zajmodell mellett az inferencia kevésbé pontosan működik.



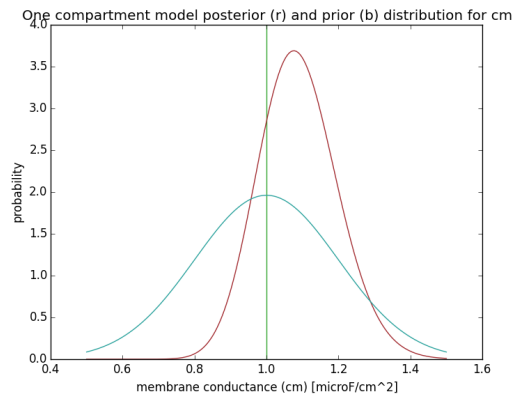
(a) zaj



(b) együttes likelihood

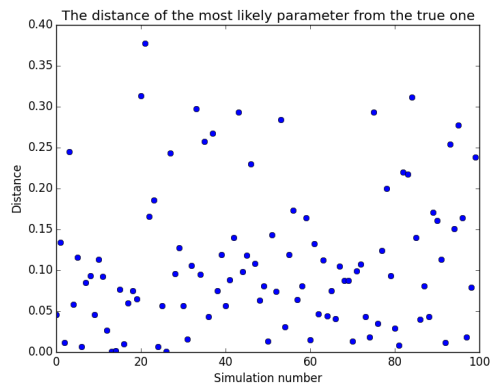


(c) együttes poszterior

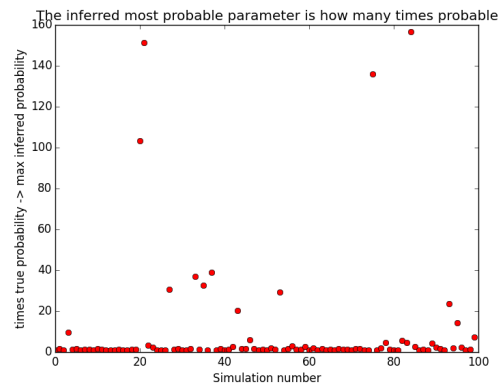


(d) cm poszterior

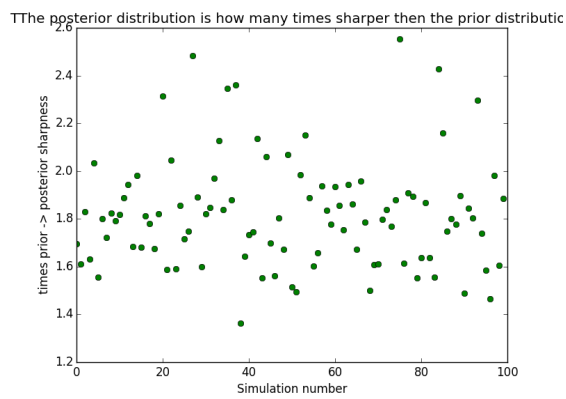
3.2.1. ábra. Az első képen a zaj látható, majd az együttes eloszlások, végül pedig a kimarginalizált g_{pas} -al kapott cm poszterior eloszlás.



(a) (A) pont



(b) (C) pont



(c) (E) pont

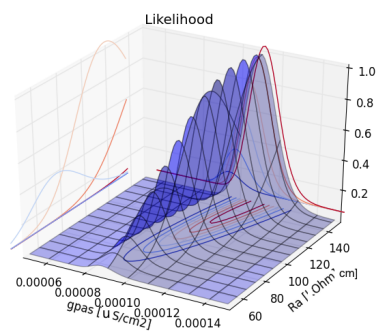
3.2.2. ábra. Az első három képen sorban az (A)(C)(E) statisztikák szemléltetése látható.

3.2.2. Térbelileg kiterjedt modell két változóval

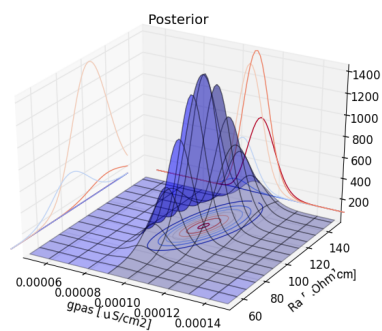
A kétkompartmentumos modellünk passzív paramétereinek az inferenciáját is elvégeztük színes zajmodell mellett is. Ra paraméter poszterior eloszlására vagyunk kíváncsiak $gpas$ paraméter mellett. Egy eredmény látható a 3.2.3 ábrán. Ezen a kísérleti protokollon végzett paraméterbecslés pontatlanabb volt az eddigiektől, ez látható a következő adatokon és azok szemléltető 3.2.4 ábráján.

- (A) A becsült paraméter igazítól való távolsága átlagban: 9.22 (0.09)
- (B) Az előbbi érték szórása: 6.5 (0.065)
- (C) A poszterior eloszlás maximuma (becsült paraméter),
hányszorosa az igazi értékhez tartozó valószínűségnek átlagban: 1.25
- (D) Az előbbi érték szórása: 0.34
- (E) A poszterior eloszlás hányszor élesebb a prior eloszlásnál átlagban: 1.12
- (F) A felső érték szórása: 0.03

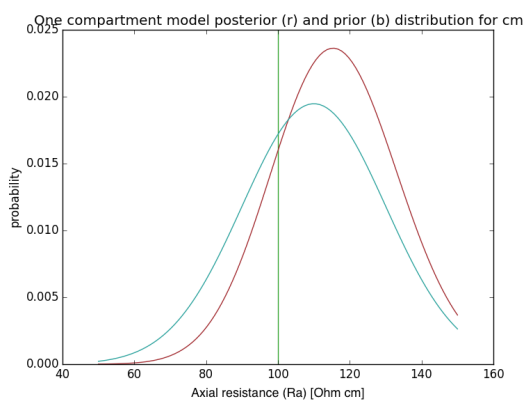
A zárójelben levő értékek le vannak osztva a paraméter nagyságrendjével, így összehasonlítható a cm paraméterhez kapott eredményekkel. Az eredmények egybevágnak: a poszterior eloszlásom kevésbé éles, ennek következtében viszont ritkábban történhet rossz becslés, amikor a haranggörbe alakú eloszlásom elhagyja az eredeti értéket.



(a) együttes likelihood

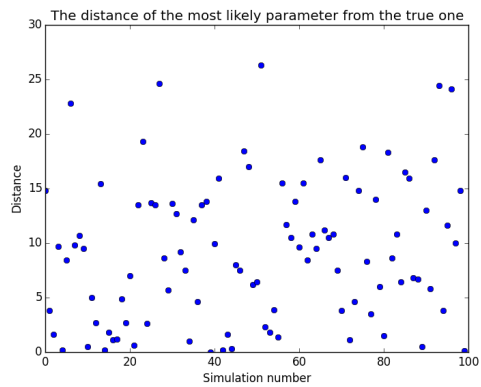


(b) együttes poszterior

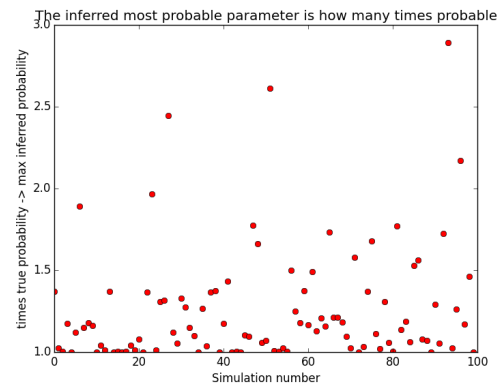


(c) R_a poszterior

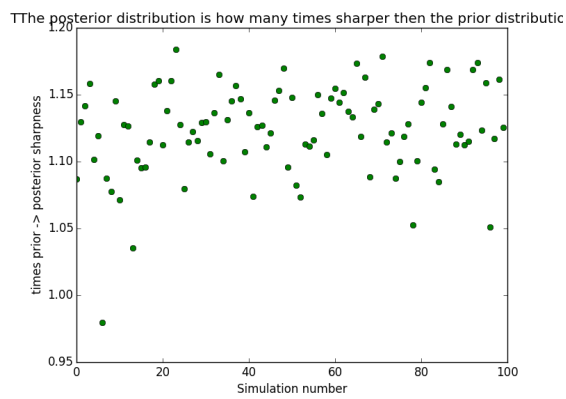
3.2.3. ábra. Az első két képen az együttes eloszlások, végül pedig a kimarginalizált $gpas$ -al kapott R_a poszterior eloszlás láthatóak. Az együttes likelihood eloszlás alakjából kivehető, hogy a két paraméter között korreláció van.



(a) (A) pont



(b) (C) pont

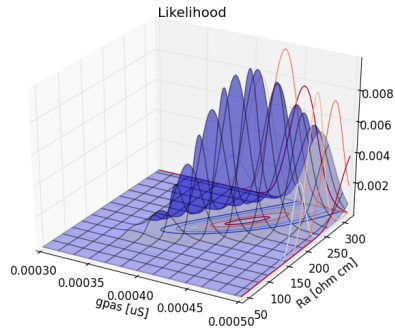


(c) (E) pont

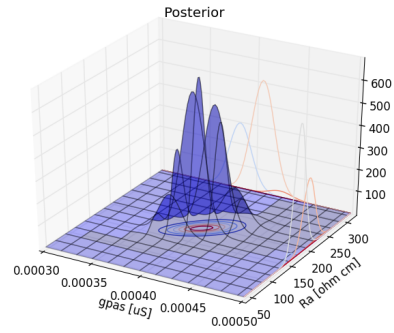
3.2.4. ábra. Az első három képen sorban az (A)(C)(E) statisztikák szemléltetése látható.

3.3. Valós kísérleti adatsor

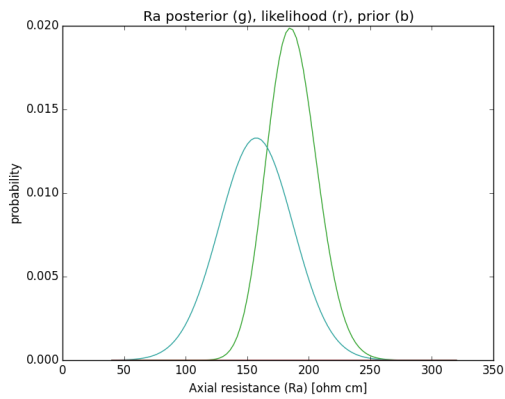
Valós idegsejt áramimpulzus és áramlépcsőlépcső bemenetre adott feszültségválaszát vizsgálták. A kísérleti eredmény ábrázolása a 2.4.1-ábrán látható. Ezután a sejtről egy részletes három dimenziós rekonstrukciót készítettek. Ezt a modellt betöltve a Neuron programba és elkészítve hozzá a protokollt (sejtbe injektált áramok a megfelelő időpontokban) majdnem minden megvan a paraméterbecsléses módszerünkhöz. Egyedül a kísérleti zaj autokorrelációs függvénye hiányzik, amiből aztán a kovariancia mátrix megalkotható. Mi jelen esetben sima fehér zajjal közelítve végeztük a becslést. Az eredmények a 3.3.1 ábrán láthatók. Előre lefuttatott paraméteroptimalizációs algoritmusok révén már előre tudtuk, hogy milyen tartományokon kell keresni, így ennek megfelelően állítottuk be a paraméterek tartományait. Most is az *Ra* és *gpas* paramétereket vettük változóknak. Fontos kiemelni ismét, hogy míg optimalizációval csupán a legjobban illeszkedő paramétereket határoztuk meg (de annak megbízhatóságáról nem nyertünk információt), addig a mi inferenciánk egy teljes poszterior eloszlást biztosít (a kísérleti adatokon alapulva) a paramétertér fölött. Láthatóan a módszer ilyen nagy (valós sejteken alapuló) modellek esetén is megállja a helyét. (A 2.2.4 ábra a modell vetületi képe.)



(a) együttes likelihood



(b) együttes poszterior



(c) Ra poszterior

3.3.1. ábra. Az első két képen az együttes eloszlások, végül pedig a kimarginalizált $gpas$ -al kapott Ra poszterior eloszlás láthatóak. Az együttes likelihood eloszlás alakjából kivehető, hogy a két paraméter között korreláció van.

4. Következtetések

A célunk egy olyan módszer megalkotása volt, amely az adott beállítású elektrofi-
ziológiai kísérletek eredményeinek megbízhatóságát, pontosságát képes jellemezni.
Ennek megvalósítása érdekében a Bayesiánus-valószínűség alapköveit használtuk
fel. Így elértük, hogy a bemenetként szolgáltatott kísérleti adatok, idegsejtmodell
és becsülendő paraméterei, valamint zajmodell mellett képesek vagyunk a kere-
sett paraméterek tartományához egy poszterior eloszlást társítani. Ez az eloszlás
pedig jellemzi az adott kísérleti protokollból kinyerhető információtartalmat (a ke-
reset paraméterekre nézve). Ebben a dolgozatban azt vizsgáltuk, hogy tényleg
jól működik-e ez a megközelítés. Ezt zajmodellek segítségével kreált szintetikus
kísérleti adatokat használva tettük.

Láttuk, hogy több paramétert együtt mérve, valamint a realisztikusabb színes
zajjal romlik a becslés pontossága. Azt is megfigyeltük, hogy a kiterjedt modell
dendritre jellemző passzív paraméterét, az axiális ellenállást (Ra) kevésbé ponto-
san becsültük tisztán a sejttesten végzett mérések alapján. Ez is egy bizonyíték
arra, hogy a módszerünk tényleg alkalmas a kísérleti protokoll információtartalmá-
nak jellemzésére. Valós kísérletekből nyert adatok és (komplex) morfológia esetén
is elkezdjük a vizsgálódást fehér zajmodellel közelítve a kísérleti zajt. Ennek a kö-
vetkező lépése, hogy autokorrelációt végezve a színes zajon meghatározzuk annak
kovarianciamátrixát és ezzel végezzük el az inferenciát (2.4.2). Az eredmények azt
mutatják, hogy érdemes ezzel a megközelítéssel foglalkozni és továbbfejleszteni azt.

Technikai oldalról jelenleg egy "brute-force" megvalósítás zajlik¹, azaz a para-
méterek tartományain (lineárisan mintavételezve) numerikus integrálás folyik. Ez
keves paraméter esetén jól működik, viszont ha nagyszámú változóra szeretném
alkalmazni exponenciálisan lelassul (valós kísérleti adatsoron végzett hárompara-
méteres becslés is órák nagyságrendbe esett a Python multiprocessing lehetőségeit
is kihasználva és egy 2.6 GHz Intel Core i7-es processzort alkalmazva). Ezért érde-
mes lenne ezt továbbfejleszteni a paraméterteret "intelligensebben" bejáró módsze-
rekkel. Láttuk (A.2) hogy priorból mintavételezve elegendő volt kevesebb kiérté-
kelési pont jó eredményhez, ehhez hasonlóan például a Markov chain Monte Carlo
(MCMC) módszerrel sokkal jobban közelíthetőek az eredmények nagy dimenzió
esetén. Határestet vizsgáló közelítő módszer a folytonos eloszlásokra a Laplace
módszer [2], amivel pontosabban jellemezni lehetne a kapott poszterior eloszlást.
Ezt is érdemes lenne beépíteni a jövőben.

¹A program forrása itt fellelhető: <https://github.com/terbed/parameter-inference>.

Végső cél realiztikus zajmodellek segítségével szintetikus adatokat előállítva megbecsülni, hogy adott kísérleti protokollból mennyi információ nyerhető ki, így segítve a kísérletezők munkáját. Itt pedig már elengedhetetlen az előbb tárgyalt közelítő módszerek alkalmazása.

Köszönetnyilvánítás

Először is szeretném megköszönni a témavezetőmnek, Dr. Káli Szabolcsnak a rengeteg szakértelmét, útmutatását és türelmes hozzáállását ami nélkül ez a dolgozat nem jöhetett volna létre. Továbbá szeretném megköszönni a barátaim és családtagjaim megértését, ösztönzését mialatt a dolgozattal foglalkoztam.

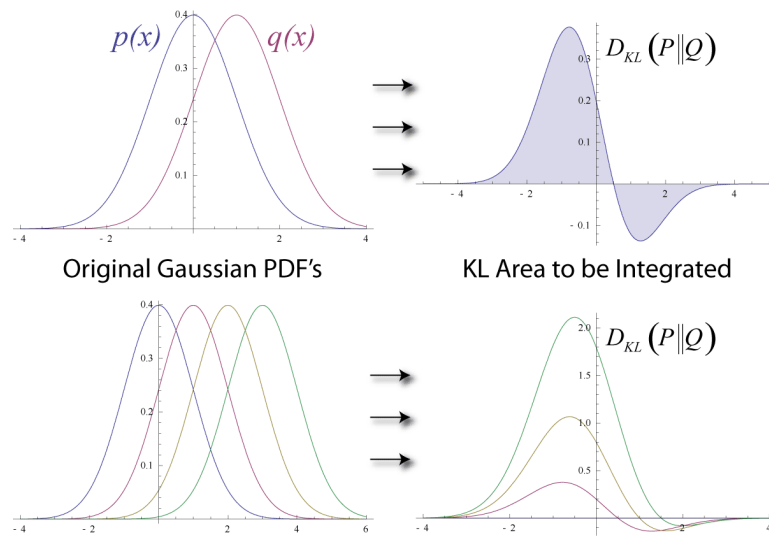
A. Függelék

A.1. Kullback-Leiber divergencia

Két valószínűségi eloszlás összehasonlítására használható. Az A.2 és A.3 függelékben ezt a módszert alkalmaztuk az eloszlásfüggvények vizsgálatára. Azt mutatja meg, hogy a poszterior eloszlásnak mennyivel több az információtartalma, mint a prior eloszlásnak. A következő módon számolható Kullback-Leiber divergencia együttható diszkrét esetben:

$$D_{KL}(P||Q) = \sum_i P_i \log \left(\frac{P_i}{Q_i} \right) \quad (\text{A.1.1})$$

"numerikusan folytonos" esetben ez a tag még szorozódik a lépésközökkel. P jelöli a "frissített" eloszlást, amit össze szeretnénk mérni a "rég" Q -val, mekkora mértékben változott, mennyivel lett nagyobb az információtartalma. Ennek az együtthatónak az értéke annál kisebb minél kevesebb új információt tartalmaz a P eloszlás és értelemszerűen annál nagyobb minél többet. A A.1.1 ábrán ennek egy jó szemléltetése látható.



A.1.1. ábra. Szépen látszik az alsó ábrán, hogy a kiintegrálandó terület annál nagyobb, minél jobban el vannak csúszva a függvények.

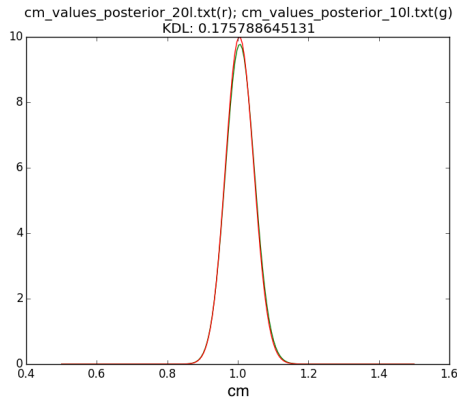
forrás: www.wikipedia.org

A.2. Mintavételezés

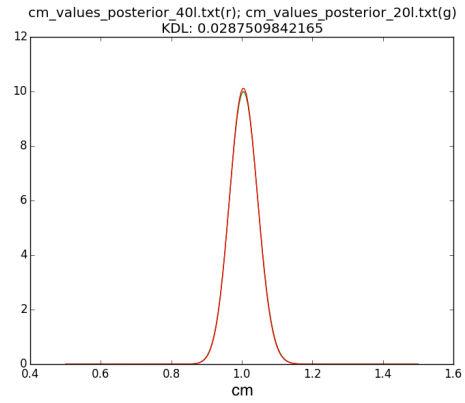
Érdemes megvizsgálni, hogy az egyik rögzített felbontású paraméterre vett inferencia pontossága mennyire függ a többi paraméterhez választott tartományok felbontásától és azok mintavételezési módjától. Ennek a vizsgálatának érdekében rögzítettünk egy paramétert nagy felbontás mellett (mi esetünkben ez a *cm*) és vizsgáltuk ennek a poszterior eloszlását különböző módon mintavételezett másik paraméter mellett (*gpas*). Az inferenciát fehér zajjal ellátott szintetikus adatokon végeztük (egykompartimentos modell áramimpulzusra adott feszültségválasza).

referencia eloszlás Először megkerestük a paraméter tartomány azon felbontását, ami után már nem nyertünk ki lényegesen több mennyiségű információt a kísérleti adatokból. Az (A.2.1) ábra szerint -melyen összefoglaltuk az eredményeket- 40-ről 80-ra emelve a *gpas* paraméter tartományának a felbontását, már nem adott hozzá lényegesen sokat a *cm* paraméter poszterior eloszlásának az információtartalmához. Ez azt jelenti, ha (fehér zaj mellett passzív egykompartimentos modellnél) csak az egyik változó eloszlására vagyunk kíváncsiak, akkor nem érdemes a másik paraméter tartományát 40-nél nagyobb felbontásra választani. Referenciaként a 160-as *gpas* felbontású eloszlást választjuk és ehhez mérjük a többi mintavételezési technikát.

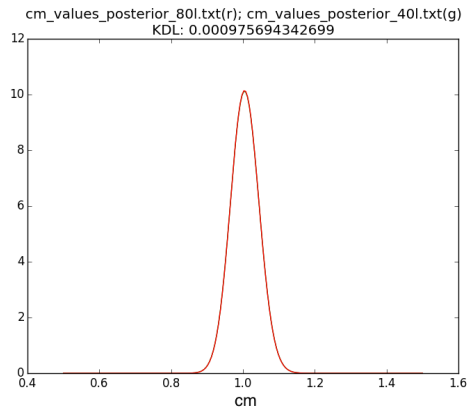
priorból való mintavételezés Eddig lineáris mintavételezéssel dolgoztunk, tehát a tartományt egyenletes részekre bontottuk. Azonban azt is megtehetjük, hogy a változó prior eloszlásából mintavételezünk. Most azt vizsgáljuk, hogy ez a fajta mintavételezés hogyan befolyásolja a másik paraméter poszterior eloszlását (A.2.2 ábra). Végeredményként megállapíthatjuk, ha a másik paraméternek ismert egy megbízható prior eloszlása, akkor alacsony felbontás mellett (a számításigény csökkentése érdekében) érdemes lehet abból mintavételezni azért, hogy a másik paraméterre pontosabb becslést adjunk. Nagy felbontás mellett viszont elhanyagolható az eltérés a két módszer között.



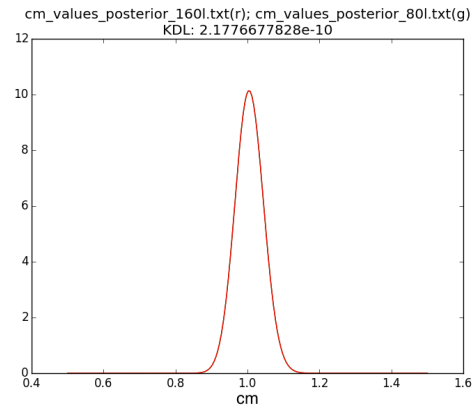
(a) 10 -> 20



(b) 20 -> 40

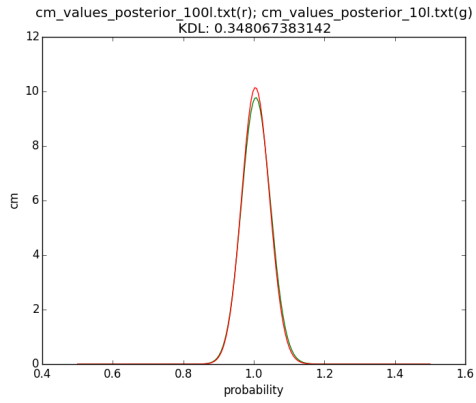


(c) 40 -> 80

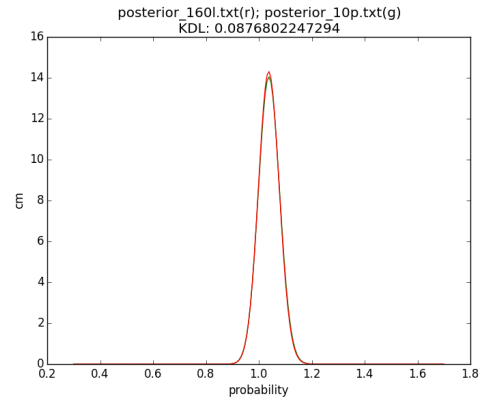


(d) 80 -> 160

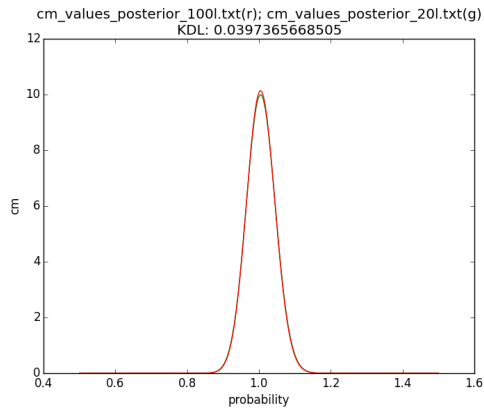
A.2.1. ábra. (a) ábrán azt mutatja, hogy *gpas* felbontását 10-ről 20-ra változtatva, mennyivel nőtt *cm* poszterior eloszlásának az információtartalma, amit a KDL érték jelöl. A többi (b)(c)(d) ábrán pedig hasonlóan.



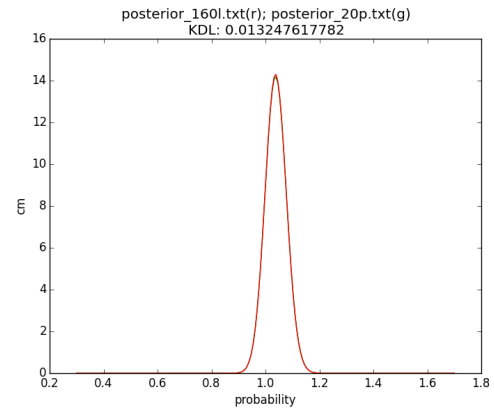
(a) lineáris 10 felbontású



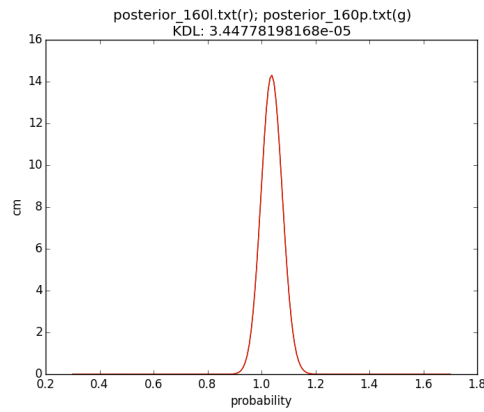
(b) priorból 10 felbontású



(c) lineáris 20 felbontású



(d) priorból 20 felbontású



(e) priorból 160 felbontású

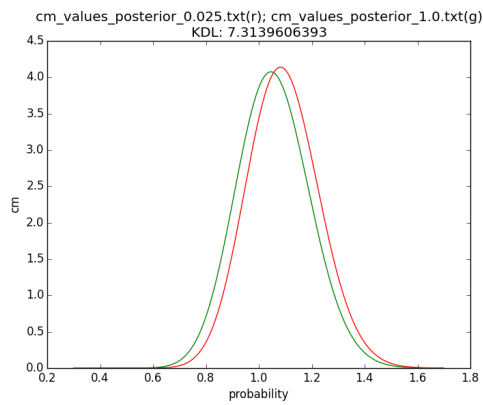
A.2.2. ábra. (a) és (b) ábrán látható 10-es felbontás mellett a két mintavételezési technika teljesítménye. Ugyan így (c) és (d) ábrán pedig 20-as felbontás mellett. (e) ábrán láthatjuk, hogy elhanyagolható eltérés van a két módszer között

A.3. Időlépések

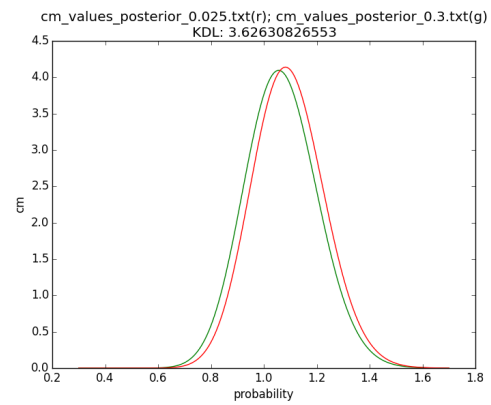
Amikor a NEURON programban futtatunk egy szimulációt be lehet állítani az időlépéseket, ami meghatározza a kapott szimulációs eredményünk felbontását. Látuk (2.2.1) hogy az idegsejtek működésének időskálája a 1-10 ms tartományba esik. Fontos egy ideális időfelbontás meghatározása, amivel még kielégítő eredményeket lehet kinyerni, de számításigénye minél kisebb. Ezt végezzük el a következőkben.

Színes zajjal generált szintetikus adatokon végeztük a paraméterbecslést egy-kompartimentos modell rögzített felbontású *cm* és *gpas* paramétereire. Referenciaként a $\Delta t = 0.0025[ms]$ felbontású adatokat vettük, majd ezeket mintavételeztük az adott felbontások elérése érdekében. A rögzített felbontású paraméterek melletti és adott időfelbontású inferencia során nyert poszterior eloszlásokat hasonlítottuk a referencia eloszláshoz Kullback-Leiber divergenciával (A.1).

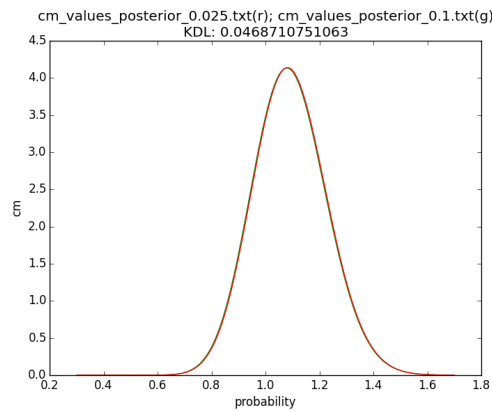
Legyen a referencia eloszlás a $\Delta t = 0.0025[ms]$ időlépések mellett végzett paraméterbecslésből nyert poszterior eloszlás. És ezt mérjük össze az $\Delta t = 0.1$; $\Delta t = 0.3$; $\Delta t = 0.3$ esetekben kapott eredményekkel. A (A.3.1) ábráról látszik (ahol az eredményeket összefoglaltuk), hogy a $\Delta t = 0.1$ választás egészen ideális.



(a) $\Delta t = 1$



(b) $\Delta t = 0.3$



(c) $\Delta t = 0.1$

A.3.1. ábra. Az ábrákon sorban látni a különböző mintavételezések során nyert eloszlást a referencia eloszláshoz mérve, valamint a KDL értéket, ami a Kullback-Leiber együtthatója az eloszlásoknak a referenciához viszonyítva.

Hivatkozások

- [1] Oren Amsalem, Werner Van Geit, Eilif Muller, Henry Markram, and Idan Segev. From neuron biophysics to orientation selectivity in electrically coupled networks of neocortical l2/3 large basket cells. *Cerebral Cortex*, page bhw166, 2016.
- [2] Adriano Azevedo-Filho and Ross D Shachter. Laplace’s method approximations for probabilistic inference in belief networks with continuous variables. In *Proceedings of the Tenth international conference on Uncertainty in artificial intelligence*, pages 28–36. Morgan Kaufmann Publishers Inc., 1994.
- [3] Rui P Costa, P Jesper Sjöström, and Mark CW Van Rossum. Probabilistic inference of short-term synaptic plasticity in neocortical microcircuits. 2013.
- [4] Peter Dayan and Laurence F Abbott. *Theoretical neuroscience*, volume 10. Cambridge, MA: MIT Press, 2001.
- [5] Shaul Druckmann, Yoav Banitt, Albert A Gidon, Felix Schürmann, Henry Markram, and Idan Segev. A novel multiple objective optimization framework for constraining conductance-based neuron models by experimental data. *Frontiers in neuroscience*, 1:1, 2007.
- [6] Hubert Eichner and Alexander Borst. Hands-on parameter search for neural simulations by a midi-controller. *PloS one*, 6(10):e27013, 2011.
- [7] Ronald F. Fox, Ian R. Gatland, Rajarshi Roy, and Gautam Vemuri. Fast, accurate algorithm for numerical simulation of exponentially correlated colored noise. *Phys. Rev. A*, 38:5938–5940, Dec 1988.
- [8] Miklos Szoboszlai, Andrea Lőrincz, Frederic Lanore, Koen Vervaeke, R Angus Silver, and Zoltan Nusser. Functional properties of dendritic gap junctions in cerebellar golgi cells. *Neuron*, 90(5):1043–1056, 2016.
- [9] Werner Van Geit, Pablo Achard, and Erik De Schutter. Neurofitter: a parameter tuning package for a wide range of electrophysiological neuron models. *BMC Neuroscience*, 8(2):1, 2007.
- [10] Werner Van Geit, Erik De Schutter, and Pablo Achard. Automated neuron model optimization techniques: a review. *Biological cybernetics*, 99(4-5):241–251, 2008.